

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                                               |                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                                   | VANCOMICINA 500 mg                                                                                                                                  |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                    | Polvo estéril para infusión IV.                                                                                                                     |
| <b>Fortaleza:</b>                                             | 500 mg                                                                                                                                              |
| <b>Presentación:</b>                                          | Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.<br>Caja por 10 ó 100 bulbos de vidrio incoloro.                                                            |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>                  | VITROFARMA S.A., Colombia.                                                                                                                          |
| <b>Fabricante, país:</b>                                      | VITALIS S.A.C.I., Bogotá, Colombia.                                                                                                                 |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                          | M-14-007-J01                                                                                                                                        |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                  | 31 de enero de 2014                                                                                                                                 |
| <b>Composición:</b>                                           |                                                                                                                                                     |
| Cada bulbo contiene:                                          |                                                                                                                                                     |
| Vancomicina<br>(eq. a 512,6 mg de clorhidrato de vancomicina) | 500,0 mg                                                                                                                                            |
| <b>Plazo de validez:</b>                                      | Producto sin reconstituir: 24 meses<br>Producto reconstituido: 14 días (con agua estéril)<br>4 días (con Dextrosa al 5% y Cloruro de sodio al 0,9%) |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                         | Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C.<br>Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C.                                         |

### Indicaciones terapéuticas:

VANCOMICINA polvo para solución inyectable, está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismos sensibles a vancomicina:

Endocarditis

Septicemia

Infecciones óseas

Infecciones de las vías respiratorias inferiores

Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales referentes al uso y prescripción adecuados de los antibióticos

### Contraindicaciones:

VANCOMICINA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vancomicina.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

El hidrocloreto de vancomicina es irritante para los tejidos y debe ser administrado por vía intravenosa. La inyección intramuscular o la extravasación inadvertida producen dolor y necrosis. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración de vancomicina por vía intratecal (intralumbal o intraventricular).

Si bien la vía intravenosa es la recomendada, la administración de vancomicina por vía intraperitoneal durante la diálisis peritoneal continua ambulatoria se ha asociado al síndrome de peritonitis química.

Este síndrome puede provocar desde un simple dializado turbio hasta un dializado turbio acompañado por diversos grados de dolor abdominal y fiebre. Este síndrome parece no durar mucho una vez suspendida la administración de vancomicina intraperitoneal.

La administración rápida en bolo está asociada a hipotensión, shock y, raramente, parada cardíaca (ver Reacciones adversas) por lo que se debe administrar diluido durante un periodo no inferior a 60 minutos. Tras la interrupción de la infusión desaparecen estas reacciones.

Puede presentarse tromboflebitis, cuya frecuencia y gravedad se minimizan administrando el fármaco lentamente y diluido (2,5 a 5 g/L), alternando los sitios de inyección. La frecuencia de reacciones relacionadas con la infusión (hipotensión, rubefacción, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración concomitante de anestésicos. Esto puede reducirse si la vancomicina se administra por infusión de 60 minutos, antes de inducir la anestesia.

Ototoxicidad: se ha descrito ototoxicidad, que puede ser transitoria o permanente (ver Reacciones adversas) en pacientes con sordera previa, que han recibido dosis intravenosas excesivas, o que reciben tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como un aminoglucósido. Para reducir el riesgo de ototoxicidad se recomienda realizar pruebas seriadas de la función auditiva.

Nefrotoxicidad: la vancomicina debe emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal ya que la posibilidad de que se presenten efectos tóxicos es mucho mayor en presencia de concentraciones sanguíneas altas y prolongadas. En el tratamiento de estos pacientes o en aquellos que reciben tratamiento concomitante con un aminoglucósido, deben hacerse determinaciones seriadas de la función renal y seguirse cuidadosamente los programas posológicos apropiados para así reducir al mínimo el riesgo de nefrotoxicidad (ver Posología y forma de administración).

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro se han descrito casos de colitis pseudomembranosa. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollan una diarrea durante o después del tratamiento con antibióticos. Este tipo de colitis pueden ser benignas pero también pueden amenazar la vida del paciente. Se prescribirán con prudencia antibióticos de amplio espectro a los pacientes que tengan antecedentes de enfermedad gastrointestinal, especialmente colitis. Los casos de gravedad moderada se resuelven generalmente interrumpiendo el tratamiento. En los demás casos deberán tomarse las medidas apropiadas.

La vancomicina debe administrarse con precaución en pacientes alérgicos a la teicoplanina ya que se han detectado reacciones alérgicas cruzadas entre vancomicina y teicoplanina.

Los medicamentos inyectables deben examinarse visualmente en cuanto a presencia de partículas y decoloración antes de ser usados, siempre que la solución o el recipiente lo permitan (ver Instrucciones de uso y manipulación).

Después de la administración oral de dosis múltiples de vancomicina para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa producido por *C. difficile* se han observado niveles séricos clínicamente relevantes en algunos pacientes. Al igual que con otros antibióticos, la utilización prolongada de vancomicina puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles, fundamentalmente hongos.

Es esencial la vigilancia atenta del paciente. Si se produjera una sobre infección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas. Se ha notificado la aparición de neutropenia reversible (ver Reacciones Adversas).

En los pacientes que reciban largos tratamientos con vancomicina o, concomitantemente, fármacos que puedan causar neutropenia, deben hacerse hemogramas periódicos.

Utilización en personas ancianas:

En pacientes ancianos, las pruebas seriadas de la función auditiva pueden ser de utilidad a fin de minimizar el riesgo de ototoxicidad. La posología de vancomicina debe ajustarse en los pacientes de mayor edad, en los cuales la disminución de la filtración glomerular puede dar lugar a concentraciones séricas elevadas del antibiótico.

Utilización en lactantes/niños:

En los prematuros y recién nacidos se deben comprobar las concentraciones séricas de vancomicina. El uso concomitante de vancomicina y agentes anestésicos en niños se ha asociado a eritema y reacciones anafilactoides. Si ha de administrarse vancomicina en la profilaxis quirúrgica se aconseja administrar los anestésicos una vez finalizada la infusión de vancomicina (ver Reacciones adversas).

### **Efectos indeseables:**

Las siguientes reacciones adversas están basadas en las notificaciones espontáneas comunicadas durante la comercialización del medicamento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras (1/10.000): agranulocitosis, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia.

Trastornos cardíacos

Muy raras (1/10.000): parada cardíaca

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras (1/10.000): pérdida de la audición.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras (1/10.000): náuseas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras (1/10.000): escalofríos, fiebre medicamentosa, necrosis y dolor en el lugar de inyección.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras (1/10.000): anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad, dermatosis linear IgA

Infecciones e infestaciones

Muy raras (1/10.000): colitis pseudomembranosa.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Muy raras (1/10.000): ototoxicidad

Investigaciones

Muy raras (1/10.000): función renal anormal

Trastornos renales y urinarios

Muy raras (1/10.000): nefritis intersticial y fallo renal

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos

Muy raras (1/10.000): dermatitis exfoliativa, prurito, síndrome del hombre rojo, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, urticaria y vasculitis.

Trastornos vasculares

Muy raras (1/10.000): rubefacción, hipotensión, shock y tromboflebitis

Raras (>1/10.00, <1/1.000): rash

### **Posología y método de administración:**

VANCOMICINA, polvo para solución inyectable, debe administrarse por vía intravenosa.

Puede administrarse por vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos, ocasionada por *C. difficile* y para la enterocolitis estafilocócica. La dosis y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad del microorganismo responsable, la edad, el peso y el estado general del paciente.

Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años: La dosis intravenosa diaria recomendada es de 2 g, divididos en dosis de 500 mg cada 6 horas o de 1 g cada 12 horas. Cada dosis se debe administrar a una velocidad no superior a 10 mg/min o a lo largo de un espacio de tiempo de, al menos, 60 minutos (se debe adoptar el periodo de administración más largo).

Niños menores de 12 años: La dosis intravenosa recomendada es de 10 mg/kg, cada 6 horas. Cada dosis se debe administrar durante un tiempo no inferior a 60 minutos.

Lactantes y recién nacidos: La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg, seguida de 10 mg/kg cada 12 horas en la primera semana de vida y cada 8 horas de ahí en adelante hasta 1 mes de edad. Cada dosis se debe administrar como mínimo, durante 60 minutos. Se aconseja una vigilancia cuidadosa de las concentraciones séricas de vancomicina. Ver más abajo Pacientes con insuficiencia renal.

Ancianos: Pueden requerir dosis de mantenimiento menores que los adultos debido a la disminución de la función renal.

Obesos: Pueden requerir modificaciones en las dosis diarias habituales.

Pacientes con insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal, es necesario ajustar la dosis. La concentración sérica de vancomicina se debe determinar para optimizar la dosis por medio de ensayos microbiológicos, radio inmunoensayos, inmunoensayos de polarización por fluorescencia, inmunoensayos de fluorescencia o cromatografía líquida de alta presión. Cálculo de la dosis diaria de vancomicina: medir el aclaramiento de creatinina y usar la tabla siguiente (la dosis diaria de vancomicina en mg es unas 15 veces la filtración glomerular en mL/min):

#### POSOLOGIA DE VANCOMICINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL<sup>1</sup>

| <b>Aclaramiento de creatinina<br/>(ml/min)</b> | <b>Dosis de vancomicina<br/>(mg/24 horas)</b> |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 100                                            | 1.545                                         |
| 90                                             | 1.390                                         |
| 80                                             | 1.235                                         |
| 70                                             | 1.080                                         |
| 60                                             | 925                                           |
| 50                                             | 770                                           |
| 40                                             | 620                                           |
| 30                                             | 465                                           |
| 20                                             | 310                                           |
| 10                                             | 155                                           |

<sup>1</sup> Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. Ann Intern Med 1981; 94:343.

En pacientes funcionalmente anéfricos esta tabla no resulta válida: administrar una dosis inicial de 15 mg/kg de peso para alcanzar rápidamente las concentraciones séricas terapéuticas. La dosis necesaria para mantener niveles estables es de 1,9 mg/kg/24 horas.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada la dosis inicial no debe ser inferior a 15 mg/kg. En pacientes con insuficiencia renal severa es preferible administrar una dosis de mantenimiento entre 250 mg y 1 g cada varios días que administrar diariamente dosis más bajas.

En caso de anuria, ha sido recomendada una dosis de 1 g cada 7 a 10 días. Cuando sólo se sabe la concentración de creatinina sérica, puede emplearse la siguiente fórmula (basada en el sexo, peso y edad del paciente) para calcular aproximadamente el aclaramiento, debiendo determinarse

lo más pronto posible. Los aclaramientos de creatinina (mL/min) calculados son simples estimaciones.

$$\text{Hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{72 \times \text{concentración de creatinina sérica (mg/dl)}}$$

$$\text{Mujeres} = 0,85 \times \text{valor anterior}$$

La fórmula anterior no se debe emplear en determinados estados con función renal disminuida (shock, insuficiencia cardíaca severa, oliguria), obesidad, malnutrición, edema o ascitis, ya que daría una sobreestimación del valor real del aclaramiento de creatinina.

Pacientes con insuficiencia hepática: No hay evidencia de que haya que reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

El método de administración recomendado es el de infusión intermitente. Los efectos relacionados con la infusión están vinculados a la concentración y a la velocidad de administración: se recomienda administrar concentraciones no superiores a 5 mg/ml y velocidades que no excedan los 10 mg/minuto en adultos (ver también las recomendaciones específicas para las distintas edades). En pacientes que requieren una restricción hídrica se puede utilizar una concentración de hasta 10 mg/mL, aunque esta dosis aumenta el riesgo de complicaciones relacionadas con la infusión.

Para la administración intravenosa VANCOMICINA 500 mg, polvo para solución inyectable:

Reconstituir en el momento de empleo. Agregar 10 mL de agua para inyección al vial que contiene 500 mg de polvo seco y estéril. Diluir la solución obtenida con 100 mL de solución de cloruro de sodio 0.9% ó de solución de dextrosa al 5%.

La solución reconstituida en agua es estable por 14 días si se mantiene refrigerado. Las soluciones reconstituidas en cloruro de sodio al 0.9% ó dextrosa al 5% son estables por 4 horas a temperatura ambiente a (30°C) y por 4 días refrigeradas (2°C-8°C).

#### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La administración concomitante de vancomicina intravenosa y agentes anestésicos como el óxido nitroso, el halotano o el fentanilo, se ha asociado a eritema y reacciones anafilactoides relacionadas con la liberación de histamina y otras aminas vasoactivas. Esto puede reducirse si la vancomicina se administra por infusión de 60 minutos, antes de inducir la anestesia (ver Reacciones adversas).

La administración de medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos concomitantemente con vancomicina requiere la monitorización del paciente ya que pueden aparecer efectos de ototoxicidad o nefrotoxicidad. Asimismo, la administración de vancomicina inmediatamente antes o después de un tratamiento con un medicamento ototóxico o nefrotóxico también requiere la monitorización del paciente. Entre los medicamentos tóxicos destacan los antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina...), antibióticos polipeptídicos como la polimixina B, polimixina E (colistina), bacitracina, y agentes antineoplásicos como el cisplatino.

#### Incompatibilidades:

Las soluciones de vancomicina son ácidas y deben permanecer así para prevenir la formación de precipitados. Por lo tanto, se debe evitar su mezcla con soluciones alcalinas.

Se ha demostrado que las mezclas de soluciones de vancomicina y de antibióticos betalactámicos son físicamente incompatibles. La probabilidad de formación de precipitados aumenta con concentraciones más altas de vancomicina. Se recomienda lavar adecuadamente las vías

intravenosas entre la administración de estos antibióticos. También se recomienda diluir las soluciones de vancomicina hasta una concentración igual o inferior a 5 mg/mL.

A pesar de que la inyección intravítrea no es una vía de administración autorizada para la vancomicina, se ha informado de formación de precipitados después de la inyección intravítrea de vancomicina y de ceftazidima para el tratamiento de la endoftalmitis, utilizando distintas jeringuillas y agujas. Los precipitados se disolvieron gradualmente, con un aclaramiento completo de la cavidad vítrea a lo largo de dos meses, y con una mejoría de la agudeza visual.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: no hay datos clínicos de mujeres embarazadas expuestas a VANCOMICINA. Los estudios en animales no indican ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el embarazo, desarrollo fetal o embrionario, parto o desarrollo postnatal. Se debe tener precaución al prescribir VANCOMICINA a mujeres embarazadas.

Lactancia: dado que la vancomicina se excreta en la leche humana, únicamente se deberá administrar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios superan los riesgos potenciales. Se valorará el paso a lactancia artificial en el caso de estar indicado su uso en madres en periodo de lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Signos y síntomas: la sobredosis incluye náuseas, vómitos, molestias epigástricas y diarrea.

Tratamiento: se recomienda tratamiento de soporte, con mantenimiento de la filtración glomerular. La vancomicina no se elimina de forma adecuada mediante diálisis. Se ha indicado que la hemofiltración y la hemoperfusión con resina de polisulfona aumentan el aclaramiento de vancomicina.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo fármaco terapéutico: otros antibacterianos; glucopéptidos. Código ATC: JO1XA.

Mecanismo de acción: la acción bactericida de la vancomicina se debe principalmente a la inhibición de la biosíntesis de la pared celular. También afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana e inhibe la síntesis del ARN.

#### **Susceptibilidad**

Los siguientes puntos críticos de concentración mínima inhibitoria (CMI) permiten distinguir entre microorganismos sensibles y resistentes (criterios NCCLS).

| <b>Microorganismo</b>                                |                    |                       |                     |
|------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>Estafilococos</b>                                 | <b>S ≤ 4 mg/ml</b> | <b>I : 8-16 mg/ml</b> | <b>R ≥ 32 mg/ml</b> |
| <b>Enterococos</b>                                   | <b>S ≤ 4 mg/ml</b> | <b>I : 8-16 mg/ml</b> | <b>R ≥ 32 mg/ml</b> |
| <i>Streptococci pneumoniae</i> , otros estreptococos | <b>S ≤ 1 mg/ml</b> |                       |                     |

La prevalencia de resistencias adquiridas puede variar geográficamente y con el tiempo para especies determinadas, siendo deseable obtener información de resistencias a nivel local, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información que se proporciona a continuación solamente constituye una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles o no a vancomicina.

| Susceptible                                                                     | % resistencia |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <i>Enterococcus faecalis</i> *                                                  | 2 %           |
| <i>Enterococcus faecium</i>                                                     | 8-24 %        |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                                                   | < 1 %         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> *                                                  | < 1 %         |
| Cepas resistentes a meticilina                                                  | < 1 %         |
| Cepas sensibles a meticilina                                                    | 0 %           |
| <i>Staphylococcus epidermis</i> (incluyendo cepas resistentes a la meticilina)* | 0 %           |
| Coagulase negative staphylococci (including methicillin resistant strains)*     | < 1 %         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> incluyendo cepas resistentes a la penicilina    | 0 %           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                                   | 0 %           |
| <i>Streptococcus viridans</i> (grupo viridans)*                                 | 4 %           |
| <i>Clostridium difficile</i>                                                    | 0 %           |
| <i>Clostridium species</i>                                                      | 0 %           |

\* La eficacia clínica para las indicaciones aprobadas ha quedado demostrada en cepas sensibles aisladas

Resistentes:

*Enterococcus casseliflavus*

*Enterococcus gallinarum*

*Enterococcus flavescens*

Bacilos gramnegativos

*Mycobacteria*

*Leucosnostoc* sp.

*Pediococcus* sp.

*Lactobacilli* (algunas especies)

Fungi

Resistencia cruzada: no hay resistencia cruzada entre la vancomicina y otros antibióticos. Se ha comunicado resistencia cruzada con teicoplanina.

La resistencia a vancomicina de enterococos (VRE) constituye un problema en aumento. *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina también constituye un problema en aumento, si bien pueden encontrarse casos aislados que presenten una susceptibilidad reducida a la vancomicina.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción:

La vancomicina se absorbe mal por vía oral. Se administra por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones sistémicas. En los pacientes con función renal normal, la venoclisis de dosis múltiples de 1 g de vancomicina (15 mg/kg) durante 60 minutos produce concentraciones plasmáticas medias aproximadas de 63, 23 y 8 mg/L, inmediatamente, a las 2 y a las 11 horas de completar la infusión, respectivamente. La venoclisis de dosis múltiples de 500 mg durante 30 minutos produce concentraciones plasmáticas medias de alrededor de 49, 19 y 10 mg/L inmediatamente, a las 2 y a las 6 horas de completar la infusión, respectivamente. Los niveles

plasmáticos obtenidos tras dosis múltiples son similares a los logrados después de una dosis única.

#### Distribución:

A concentraciones séricas de vancomicina de 10 a 100 mg/l, la unión del fármaco a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 55%, medida por ultrafiltración. Después de la administración intravenosa de hidrocloreuro de vancomicina se hallan concentraciones inhibitorias en los líquidos pleural, pericardíaco, ascítico y sinovial, en la orina, en el líquido de diálisis peritoneal y en el tejido de la orejuela atrial.

El hidrocloreuro de vancomicina no pasa con facilidad al líquido cefalorraquídeo a través de las meninges normales, pero sí cuando existe inflamación meníngea.

#### Eliminación:

La vida media de eliminación de la vancomicina es de 4 a 6 horas en los pacientes con función renal normal. En las primeras 24 horas, aproximadamente el 75% de una dosis administrada de vancomicina se excreta en la orina por filtración glomerular. La disfunción renal demora la excreción de la vancomicina.

En los pacientes anéfricos, el promedio de vida media es de 7,5 días. El volumen de distribución oscila entre 0,3 y 0,43 litro/kg. No hay metabolismo del medicamento. Aproximadamente el 60% de una dosis intraperitoneal de vancomicina administrada durante la diálisis peritoneal se absorbe sistémicamente en seis horas. Se logran concentraciones séricas de unos 10 mg/litro por inyección intraperitoneal de 30 mg/kg de vancomicina. Aunque la vancomicina no se elimina eficazmente por hemodiálisis o diálisis peritoneal, ha habido comunicaciones de aumento del aclaramiento de vancomicina con hemoperfusión y hemofiltración.

El aclaramiento renal y sistémico total de vancomicina puede estar reducido en las personas de edad avanzada.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de junio de 2018.